



REBIF®
betainterferona 1-a

Merck S/A

Solução injetável em seringas preenchidas
22 µg/0,5 mL e 44 µg/0,5 mL

Merck Serono



Rebif®

betainterferona 1-a

Livre de soro fetal bovino e albumina humana

Apresentações

Solução injetável para uso subcutâneo

Rebif® 22 µg (6 MUI): seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 12 seringas preenchidas prontas para uso.

Rebif® 44 µg (12 MUI): seringas com 0,5 mL de solução injetável. Caixa com 12 seringas preenchidas prontas para uso.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

Composição

Cada seringa preenchida pronta para uso com 0,5 mL contém:

	Rebif® 22 µg (6 MUI)	Rebif® 44 µg (12 MUI)
betainterferona-1a recombinante	22 µg	44 µg
Excipientes: álcool benzílico, manitol, metionina, poloxamer 188, tampão acetato de sódio 0,01 M pH 4,2		

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rebif® (betainterferona-1a recombinante) é indicado para o tratamento da esclerose múltipla caracterizada pela presença de surtos, e demonstrou eficácia na redução do número e gravidade destes, assim como na estabilização da progressão da doença.

O estudo PRISMS demonstrou que pacientes com esclerose múltipla recidivante apresentaram maior benefício, por meio de avaliação clínica e de ressonância magnética por imagem (RMI), com o uso de 44 mcg (3 x semana), em comparação com a menor dose de 22 mcg (3 x semana). Os dados de quatro anos também demonstraram que a progressão da incapacidade, surtos e atividade na RMI foram insignificantes nos pacientes que receberam betainterferona-1a 44 mcg (3 x semana) durante o estudo e maiores no grupo que recebeu placebo durante 1-2 anos, seguido de betainterferona -1a 22 mcg (3 x semana) nos anos 3-4 (The PRISMS Study Group & the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 2001).

Ocorreu uma potencial perda dos benefícios do tratamento com betainterferona-1a devido à demora do início do tratamento ou por perda de cursos de tratamento tempo-dose dependentes não ótimos, que não puderam ser posteriormente recuperados (Schwid & Bever, 2001). Além disso, como o processo da doença evoluiu, diminuiu a extensão dos benefícios que poderiam ser obtidos com a betainterferona. Em estudos clínicos realizados com pacientes portadores de esclerose múltipla secundária progressiva com

surtos, foi demonstrado que o tratamento com betainterferona trouxe um benefício significativo relacionado à exacerbação. Nenhum efeito significativo pôde ser demonstrado em pacientes com EM secundária progressiva mais avançada (sem surtos) (European Study Group on betainterferona -1b in Secondary Progressive MS, 1998; Kappos et al., 2001; Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of recombinant betainterferona-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, 2001).

A indicação de Rebif® e sua respectiva posologia é de exclusiva definição do médico e deve ser precedida de um diagnóstico preciso sobre o estágio da doença, de exames laboratoriais, de ressonância magnética por imagem e de outros parâmetros de diagnóstico de conhecimento do médico especialista que acompanha o tratamento do paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esclerose múltipla recidivante-remitente

A segurança e eficácia do Rebif® têm sido avaliadas em pacientes com esclerose múltipla recidivante-remitente com doses variando entre 11 e 44 microgramas (3-12 MUI), administradas por via subcutânea três vezes por semana. Com a posologia autorizada, Rebif® 44 microgramas demonstrou diminuir a incidência (cerca de 30% ao fim de 2 anos) e a gravidade dos surtos clínicos. A proporção de pacientes com progressão da incapacidade, conforme definida por pelo menos o aumento de um ponto na EDSS, confirmada após três meses, sofreu uma redução de 39% (placebo) para 27% (Rebif® 44 microgramas). Ao fim de 4 anos, a redução da taxa média de exacerbações foi de 22% no grupo de pacientes tratados com Rebif® 22 microgramas e de 29% no grupo de pacientes tratados com Rebif® 44 microgramas, em comparação com um grupo de pacientes tratados com placebo durante 2 anos e com Rebif® 22 ou 44 durante os 2 anos seguintes.

Esclerose múltipla secundária progressiva

Num estudo de três anos em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (EDSS 3-6.5), Rebif® não apresentou um efeito significativo na progressão da incapacidade, mas reduziu a taxa de surtos em aproximadamente 30%. Se a população de pacientes for dividida em 2 subgrupos (os que apresentaram surtos no período precedente de 2 anos à inclusão no estudo e os que não apresentaram), não se observa qualquer efeito na incapacidade dos pacientes sem surtos, mas nos pacientes com surtos a proporção de progressão da incapacidade no fim do estudo apresentou uma redução de 70% (placebo) para 57% (Rebif® 22 microgramas combinado com Rebif® 44 microgramas). Os resultados obtidos posteriormente neste subgrupo deverão ser interpretados com precaução.

Esclerose múltipla primária progressiva

Rebif® não foi ainda investigado em pacientes com esclerose múltipla primária progressiva, não devendo ser utilizado nestes pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

As interferonas são um grupo de glicoproteínas endógenas com propriedades imunomoduladoras, antivirais e antiproliferativas. Rebif® (betainterferona-1a) partilha a mesma sequência de aminoácidos com a betainterferona humana endógena. É produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês), sendo, portanto, glicosilado como a proteína natural. O mecanismo de ação preciso do Rebif® na esclerose múltipla continua ainda em estudo.

Independentemente da via de administração, alterações farmacodinâmicas pronunciadas estão associadas com a administração de Rebif®. Após uma dose única, a atividade intracelular e sérica da 2'5'OAS sintetase e as concentrações séricas de beta-2 microglobulina e de neopterina aumentam dentro de 24 horas, e começam a diminuir em 2 dias. As administrações por via intramuscular e subcutânea produzem respostas totalmente sobreponíveis.

Marcadores de resposta biológica (por exemplo, 2',5'-OAS atividade, neopterina e beta-2 microglobulina) são induzidos pela betainterferona-1a após doses subcutâneas administradas a voluntários sadios e a pacientes com esclerose múltipla. Os tempos para as concentrações de pico após uma única injeção subcutânea foram de 24 a 48 horas para neopterina, beta-2 microglobulina e 2'5'OAS, 12 horas para MX1 e 24 horas para a expressão dos genes OAS1 e OAS2. Foram observados picos de altura e tempo semelhantes para a maioria destes marcadores após a primeira e a sexta administrações.

A administração de Rebif® 22 microgramas três vezes por semana inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α e TNF- β) induzida por mitogênio por células mononucleares de sangue periférico que, em média, foi perto de duas vezes aquela observada com Rebif® 22 ou 66 microgramas administrado uma vez por semana.

São desconhecidas as relações entre os níveis séricos de betainterferona 1-a e as atividades farmacodinâmicas mensuráveis para o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) a betainterferona 1-a exerce seus efeitos sobre a esclerose múltipla. Não foram observados efeitos relacionados com o sexo nos parâmetros farmacodinâmicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração intravenosa em voluntários sadios, a betainterferona-1a demonstra um declínio multiexponencial marcado, com níveis séricos proporcionais à dose. A meia-vida inicial é da ordem de minutos e a meia-vida terminal de várias horas. Quando administrado por via subcutânea ou intramuscular, os níveis séricos da betainterferona permanecem baixos, mas são ainda mensuráveis até 12 a 24 horas após a administração. As administrações por via subcutânea ou intramuscular de Rebif® produzem uma exposição equivalente à betainterferona.

Distribuição

Concentrações máximas foram observadas 3-8 horas após injeções subcutâneas repetidas de Rebif® em doses de 22 e 44 microgramas.

Eliminação

Após doses subcutâneas repetidas em voluntários sadios, os principais parâmetros farmacocinéticos (AUCtau e Cmax) aumentaram proporcionalmente ao aumento da dose de 22 microgramas para 44 microgramas. A meia-vida aparente é estimada em 50 a 60 horas, o que está em consonância com a acumulação observada após administração de doses múltiplas.

Metabolismo

A betainterferona-1a é metabolizada e excretada principalmente pelo fígado e pelos rins.

Não foram observados efeitos relacionados com o sexo nos parâmetros farmacocinéticos. Não foi estabelecida a farmacocinética de Rebif® em pacientes pediátricos e geriátricos ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Dados pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Rebif® não foi avaliado com relação à carcinogenicidade. Um estudo de toxicidade embriofetal em macacos demonstrou não haver evidência de alterações reprodutivas. Com base em observações com outras interferonas alfa e beta, não pode ser excluído um risco aumentado de aborto. Não existe informação disponível sobre os efeitos do interferona beta-1a na fertilidade masculina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- início do tratamento em grávidas;
- hipersensibilidade à betainterferona recombinante ou natural, ou a qualquer outro excipiente da formulação;
- depressão grave e/ou ideação suicida.

Este medicamento é contraindicado para uso em mulheres grávidas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados sobre as reações adversas mais comuns associadas à administração de betainterferona, incluindo sintomas pseudogripais. Estes sintomas tendem a ser mais proeminentes no início da terapia e diminuem em frequência e gravidade com a continuação do tratamento.

Microangiopatia trombótica

Foram relatados casos de microangiopatia trombótica, que se manifesta como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou síndrome hemolítico-urêmica (SHU), incluindo episódios fatais. Os eventos foram relatados em vários momentos durante o tratamento e podem ocorrer após muitos anos de terapia com Rebif®. É recomendado o monitoramento dos primeiros sintomas, como por exemplo, novo início de hipertensão, insuficiência renal e trombocitopenia. Faz-se necessário tratamento imediato da PTT/SHU e recomenda-se a descontinuação do tratamento com Rebif®.

Depressão e ideação suicida

Rebif® deve ser utilizado com cautela nos pacientes com histórico prévio ou atual de depressão, em particular naqueles com antecedentes de ideação suicida. Sabe-se da ocorrência de depressão e ideação suicida com maior frequência na população com esclerose múltipla e em associação com o uso de interferonas. Os pacientes tratados com betainterferona-1a devem ser alertados a comunicarem imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de depressão e/ou ideação suicida. Os pacientes com depressão devem ser acompanhados rigorosamente durante tratamento com Rebif® e adequadamente tratados. Deve ser considerada a interrupção da terapia com Rebif®.

Crises convulsivas

Rebif® deve ser administrado com cautela a pacientes com história clínica de convulsões ou em tratamento com antiepilepticos, especialmente se a epilepsia não está adequadamente controlada.

Doença cardíaca

Pacientes com doenças cardíacas, tais como angina, insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias, devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao agravamento da sua situação clínica durante o início do tratamento com betainterferona-1a. Os sintomas pseudogripais associados à terapêutica com betainterferona-1a podem constituir fatores de estresse para pacientes com alterações cardíacas.

Necrose no local da injeção

Foi relatada necrose no local da injeção em pacientes sob tratamento com Rebif®. Para minimizar o risco de necrose no local da injeção, os pacientes devem ser avisados para utilizar uma técnica asséptica de injeção e alternar os locais de aplicação em cada administração.

Os procedimentos da autoadministração pelo paciente devem ser revistos periodicamente, especialmente se ocorrerem reações no local da injeção. Se o paciente apresentar no local da injeção qualquer lesão cutânea que possa estar associada a edema ou drenagem de fluido a partir do local da injeção, o paciente deve ser alertado para consultar o seu médico antes de continuar as injeções de Rebif®. No caso de os pacientes apresentarem lesões múltiplas, o tratamento com Rebif® deve ser interrompido até haver

cicatrização. Os pacientes com lesões únicas podem continuar o tratamento, desde que a área de necrose não seja muito extensa.

Disfunção hepática

Nos ensaios clínicos com Rebif®, foi comum a elevação assintomática das transaminases hepáticas (particularmente a alanina aminotransferase, ALT), desenvolvendo-se em 1-3% dos pacientes aumentos das transaminases hepáticas cinco vezes acima do limite superior normal (LSN). Na ausência de sintomas clínicos, os níveis séricos de ALT devem ser monitorados antes de se iniciar o tratamento, no decurso dos meses 1, 3 e 6, e depois, periodicamente. Deve ser considerada a redução da dose de Rebif® se a ALT se elevar cinco vezes acima do LSN, procedendo-se ao re-escalonamento gradual da dose logo que os níveis das enzimas estejam normalizados. O tratamento com Rebif® deve ser iniciado com cautela em pacientes com história de doença hepática significativa, evidência clínica de doença hepática ativa, abuso de álcool ou ALT sérica elevada ($> 2,5$ vezes LSN). O tratamento com Rebif® deve ser suspenso se ocorrer icterícia ou outros sintomas clínicos de distúrbios hepáticos.

Rebif®, como outras betainterferonas, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática aguda. Desconhece-se o mecanismo da rara disfunção hepática sintomática. Não foram identificados quaisquer fatores de risco específicos.

Alterações laboratoriais

Alterações dos valores laboratoriais podem estar associadas com a utilização de interferonas. Portanto, além dos testes laboratoriais normalmente requeridos para o monitoramento de pacientes com esclerose múltipla, recomenda-se monitoração das enzimas hepáticas, contagem leucocitária total e diferencial e contagem plaquetária a intervalos regulares (1, 3 e 6 meses) após o inicio do tratamento com Rebif® e, posteriormente, de forma periódica, na ausência de sintomas clínicos.

Distúrbios da tireoide

Os pacientes em tratamento com Rebif® podem ocasionalmente desenvolver ou agravar distúrbios da tireoide. Recomenda-se a realização de testes de função tiroidiana na linha de base e, caso estejam fora dos limites normais, a cada 6 – 12 meses após o início do tratamento. Se os testes estiverem normais na linha de base, não são necessários testes de rotina, mas estes devem ser efetuados caso surjam indícios clínicos de distúrbio da função tiroidiana.

Insuficiência renal ou hepática grave e mielosupressão grave

Deve-se ter cautela e manter uma rigorosa vigilância quando se administra betainterferona-1a em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática graves e em pacientes com mielosupressão grave.

Anticorpos neutralizantes

Podem-se desenvolver anticorpos séricos neutralizantes contra a betainterferona-1a. A taxa exata de incidência de anticorpos é ainda incerta. Os dados clínicos sugerem que, após 24 a 48 meses de tratamento com Rebif® 22 microgramas, aproximadamente 24% dos pacientes desenvolvem anticorpos séricos persistentes à betainterferona-1a. A presença de anticorpos mostrou atenuar a resposta farmacodinâmica à betainterferona-1a (beta-2 microglobulina e neopterina). Embora o significado clínico da indução de anticorpos não tenha sido ainda totalmente elucidado, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes está associado com redução da eficácia nas variáveis clínicas e de RMN (ressonância magnética nuclear). Se um paciente responde de modo insatisfatório ao tratamento com Rebif® e apresenta anticorpos neutralizantes, o médico deverá reavaliar a relação risco/benefício para decidir quanto à continuação do tratamento com Rebif®.

Outras formas de esclerose múltipla

O uso de vários testes para detectar anticorpos séricos e as diferentes definições da positividade destes limitam a capacidade de comparação da antigenicidade de produtos diferentes. Os dados disponíveis relativos à eficácia e segurança são escassos em pacientes com esclerose múltipla tratados em regime não ambulatorial.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 2,5 mg de álcool benzílico por dose. Não deve ser administrado a bebês prematuros ou recém-nascidos. Pode causar reações tóxicas e anafiláticas em bebês e crianças até 3 anos de idade.

Uso pediátrico

Rebif® não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade portadoras de esclerose múltipla.

Gravidez e lactação

As informações sobre a utilização de Rebif® na gravidez são limitadas. Os dados disponíveis indicam que pode haver risco aumentado de aborto espontâneo. É contraindicado iniciar tratamento com Rebif® durante a gravidez. Mulheres em idade fértil sob tratamento com Rebif® devem tomar medidas contraceptivas apropriadas. Pacientes que planejam engravidar e as que engravidarem devem ser informadas sobre os potenciais riscos das interferonas para o feto, devendo-se suspender o tratamento com Rebif®. Naquelas pacientes com elevada taxa de surtos antes do início do tratamento, o risco de um surto grave após a suspensão de Rebif® em decorrência de gravidez deve ser confrontado contra um possível aumento do risco de aborto espontâneo. Não se sabe se o Rebif® é excretado no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves em crianças a serem amamentadas, deve ser tomada uma decisão no sentido de suspender o aleitamento ou o tratamento com Rebif®.

Categoria de risco D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Efeitos adversos menos frequentemente relatados, relacionados com o sistema nervoso central e associados com o uso de betainterferonas, podem influenciar a capacidade do paciente em dirigir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas com Rebif® (betainterferona-1a) em seres humanos.

Tem sido relatado que as interferonas podem reduzir em seres humanos e animais a atividade das enzimas dependentes do citocromo P450. É necessário cautela ao se administrar Rebif® em combinação com medicamentos que têm índice terapêutico estreito e que sejam em grande parte dependente do sistema hepático citocromo P450 de depuração, por exemplo, antiepilepticos e algumas classes de antidepressivos. A interação do Rebif® com corticosteroides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não foi estudada sistematicamente. Estudos clínicos indicam que pacientes com esclerose múltipla podem receber Rebif® e corticosteroides ou ACTH durante os surtos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C-8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. A solução injetável em seringas preenchidas está pronta para uso. Pode também ser administrada com um autoaplicador apropriado.

Rebif®, quando mantido sob os cuidados de armazenamento especificados, é válido até a data impressa na embalagem (24 meses após a data de fabricação).

Para administração única. Antes de usar, veja se a solução está límpida, sem partículas nem sinais visíveis de deterioração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as normas sanitárias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de esclerose múltipla.

Rebif® encontra-se disponível em duas dosagens: 22 mcg e 44 mcg.

A posologia recomendada de Rebif® é de 44 mcg, três vezes por semana, por injeção subcutânea. Nos pacientes que não podem tolerar a dose mais elevada, recomenda-se a administração de Rebif® 22 mcg, três vezes por semana, por injeção subcutânea, de acordo com o critério médico.

Quando se inicia o tratamento com Rebif®, a dose deve ser escalonada gradualmente a fim de permitir o desenvolvimento de taquifilaxia, reduzindo assim as reações adversas. Recomenda-se a administração de 8,8 microgramas (0,1 mL da seringa de 44 microgramas ou 0,2 mL da seringa de 22 microgramas) durante as duas primeiras semanas de tratamento, 22 microgramas (0,25 mL da seringa de 44 microgramas ou a seringa de 22 microgramas na sua totalidade) nas semanas 3 e 4, e o conteúdo total da seringa de 44 microgramas três vezes por semana a partir da quinta semana.

Antes da injeção e nas 24 horas seguintes, a cada injeção é recomendado o uso de um analgésico/antipirético para diminuir os sintomas pseudogripais associados à administração de Rebif®.

Atualmente, ainda não se sabe qual deve ser a duração do tratamento. A segurança e a eficácia de Rebif® não foram demonstradas além de quatro anos de tratamento. Recomenda-se a avaliação dos pacientes pelo menos de dois em dois anos após o período de quatro anos de tratamento com Rebif®, devendo a decisão de prolongar o tratamento ser tomada pelo médico para cada paciente, individualmente.

Uso pediátrico

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos ou estudos clínicos formais em crianças ou adolescentes. No entanto, os dados publicados, embora limitados, sugerem que o perfil de segurança em adolescentes de 12 a 16 anos de idade, que receberam Rebif® por via subcutânea três vezes por semana, é semelhante ao observado em adultos. Como são limitadas as informações sobre a utilização de Rebif® em crianças com menos de 12 anos de idade, o produto não deve ser utilizado nessa população.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Informações gerais

A incidência mais elevada de reações adversas associadas à terapêutica com Rebif® está relacionada aos sintomas pseudogripais. Os sintomas tendem a ser mais significativos no início do tratamento e diminuem com o passar do tempo. Dependendo da formulação, aproximadamente 70% dos pacientes tratados com Rebif® podem apresentar sintomas típicos da gripe nos primeiros seis meses de tratamento. De forma similar, aproximadamente 30% dos pacientes ou mais, dependendo da formulação, podem também apresentar reações no local da injeção, predominantemente inflamação leve ou eritema. Elevações assintomáticas nos parâmetros laboratoriais da função hepática e diminuição na contagem leucocitária também são frequentes.

Reações adversas por frequência

As reações adversas apresentadas a seguir foram identificadas em estudos clínicos, assim como a partir de relatos pós-commercialização (um asterisco [*] indica as reações adversas identificadas durante a vigilância pós-commercialização). As definições que se seguem aplicam-se à terminologia de frequência utilizada doravante.

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Muito comuns: neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Raros: microangiopatia trombótica, incluindo púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica*, pancitopenia*.

Distúrbios endócrinos

Incomuns: disfunção da tiroide, geralmente se apresentando como hipo ou hipertiroidismo.

Distúrbios do sistema imunológico

Raros: reações anafiláticas*.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comuns: elevação assintomática das transaminases.

Comuns: elevação grave das transaminases.

Incomuns: hepatite com ou sem icterícia*.

Raros: Insuficiência hepática*, hepatite autoimune*.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: depressão, insônia.

Raros: tentativa de suicídio*.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: cefaleia.

Incomuns: convulsões*.

Frequência desconhecida: sintomas neurológicos transitórios (como hipoestesia, espasmos musculares, paraesthesia, dificuldade para caminhar, rigidez músculo-esquelética), que podem parecer exacerbações da esclerose múltipla*.

Distúrbios oculares

Incomuns: distúrbios da vascularização retiniana (como retinopatia, exsudato algodonoso, obstrução da artéria ou veia retiniana*).

Distúrbios vasculares

Incomuns: distúrbios tromboembólicos*.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomuns: dispneia*.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: diarreia, vômitos, náuseas*.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Comuns: prurido, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção máculo-papulosa, alopecia*.

Incomuns: urticária*.

Raros: edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reações cutâneas do tipo eritema multiforme*, Síndrome de Stevens-Johnson*.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo

Comuns: mialgias, artralgias

Raros: Lúpus eritematoso induzido por medicamentos*.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Muito comuns: inflamação no local da injeção, reações no local da injeção (como inchaço, hematomas, vermelhidão), sintomas do tipo gripal.

Comuns: dor no local da injeção, fadiga, calafrios, febre.

Incomuns: necrose no local da injeção, massa no local da injeção, abcesso no local da injeção, infecção no local da injeção (que pode ser grave)*, aumento da sudorese*.

Raros: celulite no local da injeção, que pode ser grave.*

A maioria das reações adversas observadas com a betainterferona-1a são habitualmente leves e reversíveis, regredindo com a redução da dose. No caso de efeitos indesejáveis graves ou persistentes, a dose de Rebit[®] pode ser temporariamente reduzida ou interrompida, segundo critério médico.

Rebit[®], como qualquer outra betainterferona, apresenta potencial para induzir lesão hepática grave. O mecanismo da rara disfunção hepática sintomática é desconhecido. A maioria dos casos de lesão hepática grave ocorre durante os primeiros seis meses de tratamento. Não foram identificados fatores de risco específicos. O tratamento com Rebit[®] deve ser suspenso caso ocorra icterícia ou outros sintomas clínicos de disfunção hepática.

A administração de interferonas tem sido associada à anorexia, tonturas, ansiedade, arritmias, vasodilatação e palpitações, menorragia e metrorragia.

Durante o tratamento com betainterferona, pode ocorrer um aumento da formação de autoanticorpos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, os pacientes devem ser hospitalizados para observação e tratamento de suporte apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0351

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello - CRF-RJ n° 16979

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A.

Bari – Itália

ou

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevidéu – Uruguai

ou

Merck S.A. – Rio de Janeiro – Brasil

Importado por:

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro – RJ CEP 22710-571

Indústria Brasileira

Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE – 0800 727-7293

www.merck.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/06/2014.



REBIF®

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	22 µg (6 MUI) e 44 µg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
22/04/2014	0303902/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2014	0303902/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 3.Características farmacológicas 5.Advertências e precauções 9.Reações adversas	VP/VPS	22 µg (6 MUI) e 44 µg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
27/11/2013	1000560/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2013	1000560/13-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	(Peticionamento visando publicação no bulário eletrônico) 1.Harmonização com informações da EMA (European Medicines Agency) 2. Atualização do Farmacêutico Responsável	VP/VPS	22 µg (6 MUI) e 44 µg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL
			18/01/2011	045542/11-3	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	Conforme permitido pela RDC 60/2012, esta petição de alteração foi notificada em 27/11/2013	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	. 22 µg (6 MUI) e 44 µg (12 MUI): seringas preenchidas com 0,5 mL